Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
(Direktor: Professor Dr. med. M. Baur)

Pharmakologische Untersuchungen über das Lokalanaesthetikum Pantokain.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Joseph Klenke
approb. Zahnarzt
aus Rösebeck b. Warburg (Westf.)

Marburg 1931
Buchdruckerei Hch. Kilber Nachf.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 12. 10. 1931

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Referent: Priv. Doz. Dr. med. O. Geßner

Korreferent: Prof. Dr. med. M. Baur

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhalts-Uebersicht.

I. Einleitung.

II. Experimenteller Teil.

1) Einige physikalisch-chemische und chemische Eigenschaften des Pantokains.

2) Die Bestimmung der Dosis letalis minima von Pantokain und Novokain an:
a. Fröschen,
b. Mäusen.

3) Die Bestimmung der tödlichen, der lähmenden und der eben wirksamen Schwellenkonzentrationen von Pantokain und Novokain an Amphibienlarven.

4) Die Bestimmung der lähmenden Schwellenkonzentrationen von Pantokain und Novokain an den motorischen Nerven des Frosches.

5) Die Bestimmung der lähmenden Schwellenkonzentrationen von Pantokain und Novokain an den Skeletmuskeln des Frosches.

6) Die Einwirkung von Pantokain und Novokain auf das isolierte Froschherz.

7) Die Einwirkung von Pantokain und Novokain auf überlebende Einzelzellen:
a. die spezifisch quellende Wirkung,
b. die haemolytische Wirkung.

8) Die lokalanaesthetische Wirksamkeit von Pantokain und Novokain:
a. die Oberflächenanaesthesie (Hornhaut des Kaninchenauges),
b. die Infiltrationsanaesthesie (Quaddelversuche am Menschen).

9) Die Einwirkung von Pantokain auf die Blutgefäße; die Verträglichkeit mit Adrenalin.

10) Die Einwirkung von Pantokain auf die Pupille des Kalt- und Warmblüterauges.

III. Besprechung der Versuchsergebnisse.

IV. Zusammenfassung.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547924_0181

Pharmakologische Untersuchungen über das Lokalanaesthetikum Pantokain.

Von *Joseph Klenke.*

I. Einleitung.

Seit Jahren ist das Bestreben der pharmazeutisch-chemischen Industrie darauf gerichtet, Lokalanaesthetika zu finden, die das besonders als Infiltrations- und Leitungsanaesthetikum seit nunmehr 25 Jahren herrschende Novokain ersetzen sollen. Vom Standpunkt der Pharmakologie und der Klinik aus können aber nur solche Pharmaka als wirkliche „Ersatzmittel" des Novokains in Frage kommen, die dem Novokain mindestens gleichwertig, oder besser noch darin überlegen sind, daß ihnen die auch dem Novokain anhaftenden Nachteile fehlen.

Von den bisher auf den Markt gebrachten Novokain-Ersatzmitteln konnten die als para-Aminobenzoesäureester dem Novokain chemisch nachgebildeten Lokalanaesthetika Tutokain *(Bayer)* und Panthesin (S. F. 147 — *Sandoz*) nicht an das Novokain heranreichen und mußten aus diesem Grunde sehr bald wieder verlassen werden.

Dagegen scheint einem neueren Lokalanaesthetikum, dem als Chinolin-Derivat chemisch vom Novokain stark abweichenden Perkain *(Ciba)* besondere Bedeutung zuzukommen, da es dem Novokain als Infiltrations- und Leitungsanaesthetikum etwa gleichwertig, als Oberflächenanaesthetikum aber nicht nur dem Novokain außerordentlich überlegen ist, sondern hierin selbst das Kokain erheblich übertrifft.

In jüngster Zeit sind wieder zwei Pharmaka vom chemischen Aufbau des Novokains, das Pantokain der I. G. Farbenindustrie A. G. und das Larokain der Hoffmann-La Roche A. G. als Lokalanaesthetika in den Handel gebracht worden.

Mir wurde von Herrn Priv. Doz. Dr. *Geßner* die Aufgabe gestellt, das erste dieser beiden Lokalanaesthetika, das Pantokain, pharmakologisch zu prüfen; und zwar sollte in diesen Untersuchungen das Pantokain jeweils mit dem Novokain experimentell verglichen werden, weil es auf diesem Wege am ehesten zu ermöglichen war, etwaige Vorzüge und Nachteile des Pantokains gegenüber dem Novokain festzustellen.

II. Experimenteller Teil.

1) Einige physikalisch-chemische und chemische Eigenschaften des Pantokains.

Das Pantokain, das salzsaure Salz des p-Butylaminobenzoesäure-*β*-dimethylaminoaethylesters, stellt ein weißes, kristallines, stark bitter schmeckendes Pulver dar, das sich in Wasser, in 0,65 und 0,95%iger Kochsalzlösung verhältnismäßig gut, aber längst nicht so leicht wie Novokain löst. Diese Lösungen reagieren sauer und zwar kommt der 1%igen Pantokainlösung ein p_H von 4,75, der 1‰igen Pantokainlösung ein p_H von 4,87 zu, gemessen mit der Platinwasserstoffelektrode[1]); die Messung der Wasserstoffionenkonzentration von Pantokainlösungen mit der Chinhydron-Elektrode ließ sich nicht durchführen, da

[1]) Herrn Dr. Rix sage ich für die Ausführung dieser Messung auch an dieser Stelle meinen besten Dank.

sehr bald eine Rotfärbung als Zeichen einer chemischen Umsetzung zwischen Chinhydron und Pantokain eintrat. Immerhin stimmten die von Herrn Dr. *Geßner* ermittelten Anfangspotentiale (für die 1%ige $p_H = 4.84$, für die 1‰ige Pantokainlösung $p_H = 5{,}03$) mit den oben angegebenen Werten einigermaßen überein. Mit der *Michaelis*'schen Indikatorenmethode ermittelte ich $p_H = 4.9$ für die 1%ige, $p_H = 5{,}0$ für die 1‰ige Pantokainlösung. In gepufferter Ringerlösung mit 0,01% $NaHCO_3$ ist zwar die 1%ige Pantokainlösung annähernd neutral ($p_H = 6{,}8$), und die 1‰ige Pantokainlösung neutral ($p_H = 7{,}0$), aber praktisch läßt sich eine Pufferung der Pantokainlösungen nicht durchführen, weil schon bei mäßigem Erwärmen, vor allem aber beim Kochen der Lösungen Trübung, bezw. Ausflockung durch Ausfall der wasserunlöslichen Base eintritt. Wenn auch die saure Reaktion der Pantokainlösungen nicht so stark ist wie die der entsprechenden Panthesinlösungen *(Geßner)*, so bedeutet doch die Tatsache dieser sauren Reaktion und der Unmöglichkeit in praxi, sie durch Pufferung zu beseitigen, einen schwerwiegenden Nachteil des Pantokains gegenüber dem Novokain; ganz besonders muß das ins Gewicht fallen für die Oberflächenanaesthesie einerseits und diejenigen Formen der Infiltrationsanaesthesie, bei denen es sich um Injektionen in straffe Gewebe handelt, deren Mangel an puffernder Gewebsflüssigkeit eine schnelle Beseitigung der sauren Reaktion verhindert. Diese Verhältnisse liegen vor allen Dingen bei der zahnärztlichen Infiltrations- und Leitungsanaesthesie vor, und es dürfte deswegen von dieser Seite aus auf etwaige Schäden wie Schmerzen und Schwellungen bei der Pantokainanaesthesie zu achten sein.

Vorbemerkung zu den Abschnitten II 2—8.

Die in den folgenden Abschnitten II 2—8 beschriebenen Untersuchungen mit Pantokain und Novokain an Fröschen, Mäusen, Amphibienlarven und an überlebenden Kalt- und Warmblüterorganen, bezw. Einzelzellen, sowie die Quaddelversuche zur Prüfung der anaesthetischen Wirksamkeit am Menschen, wurden stets gleichzeitig und unter denselben Bedingungen am gleichartigen Objekt ausgeführt. Es wird dies deshalb besonders hervorgehoben, weil, wie *Geßner* gezeigt hat, nur unter diesen Voraussetzungen ein Vergleich zweier Pharmaka hinsichtlich ihrer Wirksamkeit statthaft ist. — *Geßner* fand nämlich bei seinen Untersuchungen mit Panthesin und Novokain, daß für die einzelnen Pharmaka in den verschiedenen Versuchsreihen sich recht verschiedene Schwellenwerte ergaben, daß aber das Verhältnis dieser Werte für die jeweils verglichenen Pharmaka wohl übereinstimmte. Deswegen stellte *Geßner* die berechtigte Forderung auf, bei vergleichend pharmakologischer Untersuchung eines neuen Mittels und eines schon bekannten Pharmakon nicht Literaturwerte für das bereits erforschte Mittel zu verwenden, sondern jeweils die beiden Pharmaka experimentell nebeneinander unter gleichartigen Bedingungen zu prüfen. Diese Methode erfordert zwar einen Mehraufwand an Tiermaterial und Zeit, ergibt dafür andererseits aber Werte, die mit Sicherheit und ohne Einschränkung zueinander in Beziehung gesetzt werden können und so einen einwandfreien Vergleich des neuen mit dem schon erforschten Pharmakon gestatten.

Die vorliegenden Untersuchungen führte ich in den Monaten Juni bis September 1931 aus. Alle Pantokain- und Novokainlösungen wurden stets kurz vor den einzelnen Versuchen durch Verdünnen 1%iger, alkalifreier, alle 2

Tage neu bereiteter Stammlösungen frisch angesetzt. Im übrigen wird bezüglich Einzelheiten der Methodik zu den Untersuchungen in Abschnitt II 2, 4, 5, 6, 7, 9 auf frühere Angaben von *Geßner*, zu den Untersuchungen in Abschnitt II 3 bezw. II 8 auf die Dissertationen der *Geßner*'schen Schüler *Schlenkert* bezw. *Nauheimer* verwiesen.

---

2) Die Bestimmung der Dosis letalis minima von Pantokain und Novokain.

a. an Kaltblütern (Fröschen).

Zu den Froschversuchen verwendete ich nur männliche Landfrösche (Rana temporaria) im Gewicht von durchschnittlich 27 g. Das Gewicht der Frösche wurde erst nach Abpressen des Harnes und nach 24 stündigem Sitzen der Tiere im trockenen Froschglas ermittelt, weil nur so erhebliche Gewichtsdifferenzen zu vermeiden waren. Die Pharmaka — Pantokain zu 1%, Novokain zu 5% in gepufferter Ringerlösung[1]) — wurden den Fröschen mittels einer 1/2 bezw. 1 ccm-*Lieberg*-Spritze (mit 1/100 ccm Einteilung) vom Mundboden aus in den Bauchlymphsack gespritzt. Diese Art der Zufuhr sowie der gute Kolbenschluß der Ganzglasspritzen und die Verwendung dicht aufsitzender Kanülen gewährleistete (dasselbe gilt auch für die Mäuseversuche) eine genaue Dosierung und verlustlose Einverleibung der Pharmaka.

In der folgenden Tabelle Nr. 1 sind die Hauptergebnisse dieser Versuche zusammengestellt.

Aus der Tab. 1 (s. S. 10) ergibt sich, daß die niedrigste tödliche Dosis — in mg pro 1 g Frosch — von Pantokain

[1]) Ringerlösung für Kaltblüter mit 0,01% $NaHCO_3$

Tabelle 1.

Temperatur 19° C.

Frösche (Temporarien). Einspritzung in den Bauchlymphsack.			
Nr.	Pantokain mg pro 1 g Frosch	Nr.	Novokain mg pro 1 g Frosch
1	0,055 ○	12	1,29 ○
2	0,082 ○	13	1,43 ○
3	0,116 ○	14	1,57 ○
4	0,142 ○	15	1,68 ○
5	0,153 ○	16	1,71 ○
6	0,180 ○	17	1,78 ○
7	0,200 +	18	1,87 ○
8	0,21 +	19	1,91 ○
9	0,22 +	20	1,93 +
10	0,23 +	21	1,94 +
11	0,24 +	22	2,06 +
Anmerkung: ○ = überlebend, + = tot.			

>0,18 und <0,20, von Novokain >1,91 und <1,93 betrug, daß somit für den Frosch Pantokain etwa 10 mal giftiger ist als Novokain.

Die Vergiftungserscheinungen, die das Pantokain hervorrief, waren folgende: Reflexerregbarkeitssteigerung, beschleunigte, stoßhafte Atmung, Aufsperren des Maules, starke Pupillenverengerung, klonische Krämpfe, später Verlangsamung der Herztätigkeit bis zum Verschwinden der Sichtbarkeit des Herzschlages, sowie zunehmende Lähmung, die, wie elektrische Reizversuche am bloßgelegten Nervus ischiadicus ergaben, gänzlich oder vorwiegend zentral bedingt waren. Trotz der Ausbildung aller dieser Vergiftungserscheinungen konnte Erholung eintreten, doch wurde in diesen Fällen immer eine starke Entzündung

an der Injektionsstelle (Bauchlymphsack) bemerkt. Da einerseits Novokain selbst in 5%iger Lösung im Bauchlymphsack des Frosches niemals sichtbare Reizerscheinungen erzeugte, und da andererseits das Pantokain in gepufferter Ringerlösung, also mit neutraler Reaktion (s. S. 7) zugeführt wurde, muß die stark örtlich reizende Wirkung der Pantokainbase selbst zugeschrieben werden. Die örtlich reizende Wirkung des Pantokains in subletalen Dosen führte bei den Fröschen innerhalb 8—14 Tagen von der Injektionsstelle aus zu völliger Zerstörung der Bauchdecke bis tief in die Muskulatur hinein. Meist entstanden, wie dies die in Abb 1. wiedergegebene Photographie zeigt, mehr oder weniger kreisrunde, etwa markstückgroße Ulcera, während die übrige Haut über dem Bauchlymphsack zwar erhalten blieb, aber völlig blutunterlaufen erschien.

Abbildung 1

Erklärung zu Abbildung 1:
Frosch (Rana tempor.), 31,6 g, in Rückenlage, auf der Brust (neben dem linken Vorderbein) große Gewebszerstörung an der Stelle der Pantokaininjektion.
Injektion von 0,6 ccm 1% Pantokain am 21. 6. 1931; photographiert am 4. 7. 1931 (2/3 der natürl. Größe).

Nach der Zufuhr tödlicher Pantokaindosen kam es, da dann der Tod innerhalb 24 Stunden eintrat, nicht zur Ausbildung so starker Veränderungen, wie sie oben beschrieben und abgebildet sind. Doch war auch hier die Bauchhaut äußerlich verfärbt (rot unterlaufen); bei der Sektion zeigten sich ein blutiger Erguß im Bauchlymphsack sowie entzündliche Veränderungen an der benachbarten Muskulatur. Das Herz wurde in der Regel im Zustand tonischer Kontraktur, des sog. „systolischen" Stillstandes gefunden.

Der eindeutige Befund von der stark örtlich reizenden, selbst gewebszerstörenden Wirkung des Pantokains im Bauchlymphsack des Frosches ist nicht in Einklang zu bringen mit der von anderen Autoren *(Fußgänger u. Schaumann Hirsch, H. Schmidt, Runge u. H. Schmidt, Tobeck, Reible)* und von mir selbst (s. S. 34) gefundenen Tatsache, daß Pantokain in 1%iger Lösung im Auge des Kaninchens keinerlei Reizerscheinungen auftreten läßt. Ob demnach diesem Froschbefund für die Anwendung des Pantokains am Menschen Bedeutung zukommt, ist umso weniger wahrscheinlich, als die 1‰ige Pantokainlösung auch vom Frosch reizlos vertragen wird, und als von klinischer Seite bisher über Reizerscheinungen nichts berichtet worden ist. Immerhin dürfte auf Grund meines Befundes der Kliniker bei der Pantokainanaesthesie, besonders in sehr empfindlichem Gewebe (zahnärztliche Lokalanaesthesie) gut tun, auf etwaige Reizerscheinungen zu achten. Der pathologisch-anatomische Befund der Pantokainulcera am Frosch macht es wahrscheinlich, daß hier besonders die Blutgefäße geschädigt werden. Eine gefäßschädigende Wirkung ist übrigens nach Pantokainanaesthesie von *H. Schmidt* beobachtet worden, der über

Nekrosen bei einer Hernienoperation am Menschen berichtet.

b) an Warmblütern (Mäusen).

Zu diesen Versuchen benutzte ich nur männliche, weiße Mäuse von möglichst gleichem Gewicht, das im Durchschnitt 15 g betrug. Die Gewichtsfeststellung und die anschließende Zufuhr der Pharmaka erfolgte am nüchternen Tier, da sonst durch die unkontrollierbare Menge von Magen- und Darminhalt eine genaue Errechnung der tödlichen Dosis auf 1 g Tier nicht möglich ist. Die Pharmaka (Pantokain zu 2‰, Novokain zu 1% in gepufferter Warmblüterringerlösung[1]) wurden in einer Menge von weniger als 0,5 ccm den Tieren in der Mitte des Rückens mittels der oben angegebenen ½ ccm-*Lieberg*-Spritze und sehr feiner Kanüle[2]) eingespritzt, wonach durch Zuhalten der Injektionsstelle ein Ausfließen der Lösungen verhindert wurde.

Die Hauptergebnisse dieser Mäuseversuche sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Weiße Mäuse, subkutane Einspritzung.			
Nr.	Pantokain mg pro 1 g	Nr.	Novokain mg pro 1 g
1	0,025 ○	9	0,512 ○
2	0,035 ○	10	0,516 ○
3	0,047 ○	11	0,524 ○
4	0,051 ○	12	0,526 ○
5	0,053 +	13	0,531 +
6	0,054 +	14	0,539 +
7	0,061 +	15	0,562 +
8	0,069 +	16	0,613 +
Anmerkung: ○ = überlebend, + = tot.			

[1]) Ringerlösung für Warmblüter mit 0,01% $NaHCO_3$.
[2]) Kanüle Nr. 20 (s. S. 35).

Aus der Tab. 2 ergibt sich, daß die niedrigste tödliche Dosis (in mg pro 1 g) für die Maus von Pantokain zwischen 0,051 und 0,053, von Novokain zwischen 0,526 und 0,531 lag, daß somit Pantokain für die Maus bei subkutaner Zufuhr 10mal giftiger ist als Novokain, ein Befund, der nicht nur mit dem für den Frosch gefundenen Wert, sondern auch ungefähr mit den Angaben von *Fußgänger und Schaumann* übereinstimmt, die als unterste tödliche Dosis bei subkutaner Injektion für Pantokain Werte von 0,045 bis 0,050 mg pro 1 g Maus fanden.

Die Vergiftungserscheinungen, die das Pantokain an der Maus hervorrief, waren folgende: Unmittelbar nach der Einspritzung große Unruhe, dann zunehmende Erregbarkeitssteigerung, beschleunigte krampfhafte Atmung, Seitenlage, klonische Krämpfe; später unter zunehmender Lähmung und Abnahme der Herztätigkeit Tod im Atemstillstand. Die Sektion ergab, wenn sie sofort nach Stillstand der Atmung ausgeführt war, noch Schlagen des Herzens, sonst fand ich Herzstillstand in Systole. Reizerscheinungen an der Injektionsstelle wurden im Gegensatz zu den Befunden amFrosch nicht beobachtet, wobei allerdings zu bedenken ist, daß an der Maus eine 0,2%ige, am Frosch aber eine 1%ige Pantokainlösung zugeführt wurde.

---

3) Die Bestimmung der tödlichen, der lähmenden und der eben wirksamen Schwellenkonzentrationen von Pantokain und Novokain an Amphibienlarven.

Die Versuche an Amphibienlarven und zwar den Larven der Erdkröte (Bufo vulgaris) führte ich deswegen aus, weil sie mehrere wesentliche Vorzüge vor den Versuchen mit Mäusen oder Fröschen bieten: 1. ist es leicht,

größere Reihen dieser Tiere in den Versuch einzustellen; 2. gewährleisten diese Tiere, sofern sie von einem Laichplatz stammen, eine möglichst weitgehende Uebereinstimmung der Reaktionsweise, und 3. gestatten diese Versuche unter gewissen weiter unten zu erörternden Voraussetzungen reine Konzentrationswirkungen der zu prüfenden Pharmaka zu ermitteln, und zwar lassen sich hier eindeutig die tödlichen, die lähmenden und die eben wirksamen Schwellenkonzentrationen bestimmen. Die oben angedeuteten Voraussetzungen für die Brauchbarkeit dieser Amphibienlarvenmethode sind einmal die Resorption der Pharmaka durch die Haut, bezw. Kiemen der Larven, und ferner eine im Verhältnis zur Larvenmasse große Menge von Pharmakonlösung, um Konzentrationsverminderungen praktisch auszuschließen. Die erste Voraussetzung, die Resorption der Pharmaka, ist für Novokain bereits durch Versuche von *Geßner und Nauheimer* erbracht worden und konnte von mir für Pantokain im Vorversuche als gegeben ermittelt werden. Die zweite Voraussetzung, die Vermeidung von Konzentrationsverminderungen erschien dadurch erfüllt, daß jeweils eine Larve im Gewicht von etwa 0,2 g in 20 ccm Giftlösung gesetzt wurde. Jede Larve stellte ich, da genügend Tiermaterial vorhanden war, nur einmal in den Versuch ein, und es wurden im übrigen in jedem Versuch für jedes Pharmakon eine große Reihe von Larven den verschiedenen Konzentrationen von Pantokain und Novokain ausgesetzt. Da die Temperatur ebenso wie die Wasserstoffionenkonzentration der Lösungen einen wesentlichen Einfluß auf die Wirkung von Alkaloiden ausübt, wurde strengstens darauf geachtet, daß die Temperatur der Lösungen in den einzelnen Versuchsreihen konstant war und überhaupt nur

in geringen Grenzen (18—20° C) schwankte und daß die Reaktion der Lösungen stets neutral war, was durch die Pufferung des benutzten Leitungswassers gewährleistet wurde.

Zunächst bestimmte ich zur Ergänzung der Frosch- und Mäuseversuche die tödlichen Schwellenkonzentrationen, d. h. diejenigen Konzentrationen von Pantokain und Novokain, in denen eben noch die Krötenlarven innerhalb 6 Stunden eingingen. Der Tod der Tiere wurde dann angenommen, wenn bei den in diesem Stadium völlig gelähmten Larven die mit dem Mikroskop in den Schwanzblutgefäßen schnell und sicher zu beobachtende Kreislauftätigkeit erloschen war. Der Herzstillstand konnte deswegen als sicheres Zeichen des eingetretenen Todes bewertet werden, weil nach Aufhören des Kreislaufes auch nach Zurückbringen der Larven aus der Giftlösung in reines Leitungswasser niemals Erholung eintrat, was in jedem einzelnen Falle nachgeprüft und bestätigt wurde.

Tabelle 3. Temperatur 19,5° C.

Amphibienlarven (Bufo vulgaris)			
Pantokain		Novokain	
1 : 1 000	+ nach 38'	1 : 100	+ nach 62'
1 : 2 500	+ nach 118'	1 : 175	+ nach 98'
1 : 5 000	+ nach 185'	1 : 250	+ nach 101'
1 : 10 000	+ nach 300'	1 : 750	+ nach 255'
1 : 12 500	○ E —	1 : 1 000	+ nach 261'
1 : 15 000	○ E —	1 : 2 000	+ nach 278'
1 : 20 000	○ E —	1 : 2 500	○ E —
1 : 40 000	○ E —	1 : 3 000	○ E —

Anm.: + = tot; ○ = lebend nach 6 Stunden; ' = Minuten.
E — = keine Erholung.

Aus der Tab. 3 geht hervor, daß für die Krötenlarven die tödlichen Schwellenkonzentrationen von Pantokain bei 1:10000, von Novokain bei 1:2000 lagen, daß somit Pantokain, gemessen an der tödlichen Schwellenkonzentration, bei den Krötenlarven 5 mal wirksamer ist als Novokain.

Nach Feststellung der tödlichen Schwellenkonzentrationen ging ich dazu über, die lähmenden Schwellenkonzentrationen, d. h. diejenigen Konzentrationen von Pantokain und Novokain festzustellen, in denen die Krötenlarven innerhalb 2 bezw. spätestens 6 Stunden gelähmt wurden. Lähmung nahm ich dann an, wenn die Larven Rückenlage ertrugen und wenn sie spontan und auf mechanischen Reiz (Berührung mit einem Glasstab) keine Bewegungen mehr ausführten. War die Lähmung eingetreten, so brachte ich die Larven sofort in reines Leitungswasser zurück und beobachtete, ob und in welcher Zeit Erholung erfolgte. Als Zeitpunkt des Erholungseintrittes wurde die Rückkehr spontaner Bewegungen und die Wiederkehr der normalen Bauchlage angenommen.

Aus der Tabelle 4 (s. S. 18) ergibt sich, daß die lähmenden Schwellenkonzentrationen für Krötenlarven von Pantokain bei 1:140000 (2 Stdn.), von Novokain bei 1:10000 (2 Stdn.) lagen, daß somit Pantokain, gemessen an der lähmenden Schwellenkonzentration, bei den Krötenlarven 14 mal wirksamer ist als Novokain.

Während aber, wie aus der Tabelle 4 hervorgeht, Pantokain 1:160000 noch innerhalb 4½ Stunden zur Lähmung führte, hat Novokain 1:11000 selbst innerhalb

6 Stunden nicht mehr zur Lähmung geführt, es würde sich danach das Wirkungsverhältnis Pantokain: Novokain sogar wie 16:1 ergeben.

Tabelle 4. Temperatur 18,5° C.

Amphibienlarven (Bufo vulgaris)					
Pantokain			Novokain		
1: 10000	L + 2'	E + 156'	1: 1000	L + 12'	E + 48'
1: 30000	L + 16'	E + 152'	1: 5000	L + 56'	E + 35'
1: 50000	L + 50'	E + > 120'	1: 6000	L + 76'	E + 35'
1: 80000	L + 60'	E + 115'	1: 7000	L + 95'	E + 45'
1:100000	L + 75'	E + > 120'	1: 9000	L + 116'	E + 42'
1:130000	L + 88'	E + 120'	1:10000	L + 119' L — 5½ St.	E + 30' — —
1:140000	L + 116'	E + 120'	1:11000	L — 120' L — 6 St.	— —
1:150000	L — 120' L + 4 St.	E + > 120'	1:12000	L — 120' L — 6 St.	— —
1:160000	L — 120' L + 4½ St.	— —	1:12500	L — 120' L — 6 St.	— —
1:175 000	L — 120' L — 6 St.	— —	1:15000	L — 120' L — 6 St.	— —

Anmerkung: L + = Lähmung; L — = keine Lähmung;
E + = Erholung; St. = Stunden; ' = Minuten.

Bezüglich der Erholung ergibt die Tabelle, daß die Novokaintiere sich erheblich schneller erholten als die Pantokaintiere in entsprechenden Konzentrationen; so z. B. erfolgte die Erholung der Larven nach Lähmung durch die Schwellenkonzentrationen von Novokain nach 30 Min., von Pantokain aber erst nach mehr als 2 Stunden, also

nach einem mehr als 4-fach größeren Zeitraum. Dieser Befund deckt sich mit der auch in den Untersuchungen an isolierten Organen (s. weiter unten) gefundenen längeren Wirkungsdauer des Pantokains.

Zuletzt bestimmte ich noch die eben wirksamen Schwellenkonzentrationen, d. h. diejenigen Konzentrationen von Pantokain und Novokain, welche die innerhalb 6 Stunden auftretenden ersten sichtbaren Vergiftungserscheinungen an den Larven erkennen ließen. Als „eben sichtbare Wirkung" bezeichnete ich das Auftreten von Lagestörungen, die sich sowohl nach Novokain- wie nach Pantokaineinwirkung als erstes sichtbares Symptom zu erkennen gaben und sich durch Veränderung der Lage der Larven mittels eines Glasstabes leicht prüfen ließen. Wurden die Larven durch leichtes Anhebeln aus der normalen Bauchlage in Seiten- oder Rückenlage gebracht, so wehrten sich die unvergifteten Tiere und nahmen sofort die normale Bauchlage wieder ein. Dagegen sah ich bei Verwendung wirksamer Konzentrationen von Pantokain und Novokain sehr bald ein Stadium eintreten, in welchem die Tiere die passive Veränderung ihrer Körperstellung zu ertragen begannen.

Aus der Tabelle 5 (s. S. 20) geht hervor, daß für die Krötenlarven die eben wirksamen Schwellenkonzentrationen von Pantokain 1:700 000, von Novokain 1:30 000 betrugen, daß somit Pantokain in dieser Hinsicht sich 23 mal wirksamer als Novokain erwies.

Betrachtet man die Krötenlarvenversuche noch einmal und setzt die in den Tabellen 3 bis 5 angeführten

Tabelle 5

Temperatur 20° C.

Amphibienlarven (Bufo vulgaris)			
Pantokain		Novokain	
1 : 250 000	+ nach 55'	1 : 15 000	+ nach 110'
1 : 300 000	+ nach 65'	1 ; 20 000	+ nach 340'
1 : 325 000	+ nach 84'	1 : 25 000	+ nach 340'
1 : 350 000	+ nach 111'	1 : 30 000	+ nach 360'
1 : 375 000	+ nach 125'	1 : 40 000	○
1 : 400 000	+ nach 159'	1 : 50 000	○
1 : 550 000	+ nach 172'	1 : 100 000	○
1 : 600 000	+ nach 201'		
1 : 700 000	+ nach 240'		
1 : 800 000	○		

Anmerkung: ○ = keine Wirkung nach 6 Stunden;
+ = Wirkung; ' = Minuten.

Schwellenwerte zueinander in Beziehung, so ergibt sich folgendes: Bei den Pantokaintieren ist die tödliche Schwellenkonzentration mit 1 : 10 000 = 70 mal höher als die eben wirksame Schwellenkonzentration mit 1 : 700 000 und 14 mal größer als die lähmende Schwellenkonzentration. Bei den Novokaintieren dagegen ist die tödliche Schwellenkonzentration mit 1 : 2000 nur 15 mal höher als die eben sichtbare Schwellenkonzentration mit 1 : 30 000 und nur 5 mal größer als die lähmende Schwellenkonzentration mit 1 : 10 000. Daraus könnte der Schluß gezogen werden, daß für die Krötenlarven die Wirkungsbreite von Pantokain über 4 mal bezw. fast 3 mal größer wäre als die von Novokain. Dieser Befund kann aber keinesfalls

einen Maßstab geben für die therapeutische Breite dieser Pharmaka beim Menschen, worauf an dieser Stelle ausdrücklich hingewiesen sein soll.

Die Vergiftungserscheinungen, die das Pantokain bei den Krötenlarven erzeugte, waren bis auf die oben schon angedeuteten und selbst noch in der eben wirksamen Schwellenkonzentration auftretenden Lageveränderungen wenig charakteristisch. Ohne vorheriges Auftreten von Krämpfen kam es zur Lähmung und, bei tödlichen Konzentrationen, zu einer starken Verminderung der Herzschlagzahlen, die, gemessen an den Pulsstößen in den Schwanzarterien, bis auf 3 und weniger Pulsschläge in der Minute herabsanken, bis schließlich Stillstand des Kreislaufes eintrat. Oertliche Reizerscheinungen waren an der Larvenoberfläche bei den Pantokaintieren ebensowenig wie bei den Novokaintieren zu bemerken: allerdings wurden hier stärkere Konzentrationen als Pantokain 1 : 1000 nicht geprüft*).

Vorbemerkung zu Absatz II 4 bis II 7.

Da die Untersuchungen über die Einwirkung von Pharmaka auf überlebende isolierte Organe und Einzelzellen den zweifellosen Vorteil haben, daß hier die Frage der Resorption und der etwaigen Verschiebung der wirksamen Giftkonzentration noch weitgehender ausgeschaltet ist als in den im vorigen Abschnitt beschriebenen Larvenversuchen, wurden zunächst motorische Nerven, wei-

*) Geßner sah in bisher unveröffentlichten Versuchen an Salamanderlarven nach Pantokain 1 ; 100 und 1 : 200 schon nach 1—2 Minuten schwere Reizerscheinungen an der Larvenoberfläche auftreten, die äußerlich den Verätzungen durch Formalin ähnelten.

terhin Skeletmuskeln, Herzen, und schließlich Blutkörperchen der Einwirkung von Pantokain und Novokain unterworfen. Hierbei wurde nicht nur auf die Ermittelung der lähmenden Schwellenkonzentration und der Erholungszeit Wert gelegt, sondern auch die durch die beiden Pharmaka hervorgerufenen anderweitigen Vergiftungserscheinungen beachtet und verglichen.

---

4) Die Bestimmung der lähmenden Schwellenkonzentrationen von Pantokain und Novokain an den motorischen Nerven des Frosches.

Um die Einwirkung von Pantokain und Novokain auf die peripheren Nerven zu untersuchen, wählte ich das aus Nervus ischiadicus und Musculus gastrocnemius des Frosches (Rana temporaria) bestehende sog. Nervmuskelpräparat und prüfte die Einwirkung der Pharmaka auf die Erregbarkeit der motorischen Fasern, erkennbar an den Zuckungen des Musculus gastrocnemius nach elektrischer Reizung des Nerven.

Im einzelnen ging ich bei diesen Versuchen folgendermaßen vor: Von einer Reihe paarweis frisch und schonend knochenfrei präparierter Nervmuskelpräparate wurden jeweils die Präparate der einen Seite der Frösche der Wirkung von Pantokain, die der Gegenseite der Wirkung einer entsprechenden Konzentration von Novokain ausgesetzt, um so wenigstens für die jeweils verglichenen Konzentrationen beider Pharmaka individuelle Reaktionsunterschiede auszuschließen. Diese Präparate befanden sich einzeln in weithalsigen Flaschen mit einem durchbohrten Korkstopfen, in dem der an der Achillessehne des Präparates angeknüpfte Faden so befestigt war, daß

nur der größte Teil des Nerven, der am freien Ende mit einer Glaskugel beschwert war, in die Giftlösung tauchte, während etwa 1 cm des peripheren Nervenendes und der Muskel oberhalb der Flüssigkeit wie in einer feuchten Kammer aufgehängt waren. Da sich herausstellte, daß der Skeletmuskel (s. a. S. 25) durch bedeutend geringere Konzentrationen gelähmt wurde als der motorische Nerv, vermied ich es peinlichst bei meinen Versuchen, beim Einbringen und Herausnehmen der Präparate den Muskel mit der Giftlösung in Berührung zu bringen. Gereizt wurde der Nerv — und zwar stets an derselben Stelle (Mitte) — mit tetanischen Induktionsschlägen eines *Du-Bois-Reymond*'schen Schlitteninduktoriums. Zunächst suchte ich für jedes Präparat denjenigen Rollenabstand, bei welchem durch elektrische Reizung des Nerven eben noch eine Zuckung des Muskels eintrat (Normalrollenabstand, meistens 45—50 cm); sodann brachte ich die Nerven in die jeweils 20 ccm betragende Giftlösung, die Kontrollen in Ringerlösung[1]) und prüfte laufend alle 10 Min., wie sich der Rollenabstand unter der Einwirkung der Pharmaka veränderte. Konnte der Rollenabstand bis auf 10 cm[2]) verringert werden, ohne daß eine Zuckung zu erzielen war, so bezeichnete ich dies als Lähmung und brachte den Nerven in Ringer zurück, um den Verlauf der Erholung zu prüfen.

In mehreren Reihen, die bei einer konstanten Temperatur der Versuchsflüssigkeiten (20° C.) durchgeführt wurden, ergaben sich folgende Werte für die lähmenden

---

[1]) Ringer für Kaltblüter mit 0,01% $NaHCO_3$.

[2]) Verringerung des Rollenabstandes auf weniger als 10 cm wurde wegen der Möglichkeit der Schädigung des Nerven vermieden.

Schwellenkonzentrationen:

Pantokain = 1 : 6 000
Novokain = 1 : 1 100

Am motorischen Nerven ist demnach Pantokain etwa $5^1/_2$ mal wirksamer als Novokain.

Der Eintritt der Wirkung erfolgte in vergleichbaren Konzentrationen beider Pharmaka in derselben Zeit, dagegen nahm die Erholung der pantokainvergifteten Nerven eine erheblich längere Zeit in Anspruch und war unvollkommener als bei den dem Novokain ausgesetzten Nerven, ein Befund, der sich mit den Beobachtungen an den Amphibienlarven deckt.

---

5) Die Bestimmung der lähmenden Schwellenkonzentrationen von Pantokain und Novokain an den Skelettmuskeln des Frosches.

Zur Prüfung der Pantokain- und Novokainwirkung auf den Skeletmuskel benutzte ich den Musculus sartorius des Frosches (Rana temporaria). Hierbei ging ich so vor, daß ich frisch und schonend präparierte Sartorien paarweise in einem von Prof. *Gürber* angegebenen und von *O. Geßner* näher beschriebenen Apparat in je 20 ccm Giftlösung brachte und sie durch Einzelinduktionsöffnungsschläge in Abständen von je 30 Sek. elektrisch reizte. Durch Myographien wurden die durch während des Versuches stets gleichbleibende Stromstöße erzeugten isotonischen Zuckungen auf dem Kymographion verzeichnet. und zwar so, daß der mit Pantokain und der mit Novokain vergiftete Muskel stets gleichzeitig übereinander ihre Tätigkeit aufschrieben. Lähmung nahm ich dann an, wenn der Muskel durch den Schreibhebel den elektrischen Reiz nicht

mehr mit einem Schlag beantwortete; Erholung nahm ich dann an, wenn nach Auswaschen des Giftes (Auswechseln der Giftlösung mit Ringer sofort nach Eintritt der Lähmung) die Zuckungen in der alten Höhe (vollkommene Erholung) oder in geringerem Maße (teilweise Erholung) wieder verzeichnet wurden.

Bei den an einer großen Reihe von Muskelpaaren durchgeführten Untersuchungen ermittelte ich die folgenden lähmenden Schwellenwerte (für 18° C):

Pantokain = 1 : 128 000
Novokain = 1 : 3 950

Danach ist für den Skelettmuskel (M. sartorius von Rana temporaria) Pantokain etwa 32½ mal wirksamer als Novokain.

Bezüglich des Wirkungseintrittes ergab sich bei den Muskelversuchen kein Unterschied zwischen Pantokain und Novokain, dagegen ging die Erholung der Pantokainmuskeln etwas langsamer und vor allem unvollkommener vonstatten als bei den mit entsprechenden Konzentrationen von Novokain vergifteten Sartorien.

---

6) Die Einwirkung von Pantokain und Novokain auf das isolierte Froschherz.

Die hohe Wirksamkeit des Pantokains im Vergleich zum Novokain ließ es ratsam erscheinen, auch die Wirkung beider Pharmaka auf das isolierte Froschherz vergleichend zu prüfen.

Zu den Versuchen benutzte ich nach der Methode von *Straub* isolierte Herzen des Landfrosches (Rana temporaria), die an einer mit 1 ccm Ringerlösung[1]) gespeisten

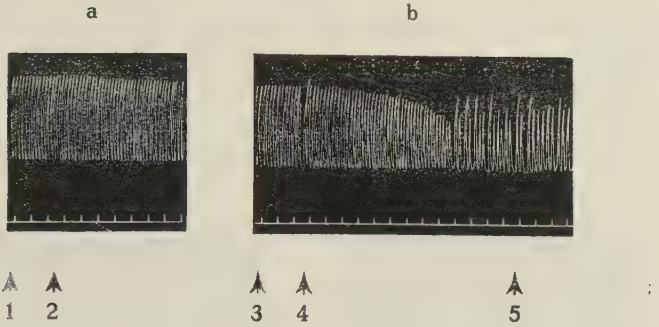
[1]) Ringerlösung für Kaltblüter mit 0,01% $NaHCO_3$.

Kanüle schlugen und mittels eines an der Herzspitze befestigten Hebels ihre isotonischen Kontraktionen auf dem Kymographion mit fünffacher Vergrößerung aufzeichneten. Durch eine in die Straubkanüle eingeschmolzene Glaskapillare wurde die Speiseflüssigkeit des Herzens (Ringer- oder Giftlösung) ständig mit Sauerstoff versorgt. Beim Auswechseln des Kanüleninhaltes sorgte ich durch dreimal wiederholtes Absaugen der alten und Wiederzufügen der frischen Lösung dafür, daß die erste Lösung praktisch vollständig aus dem Herz entfernt wurde, und daß dadurch die zugebrachte Giftkonzentration praktisch mit der am Herzen einwirkenden Konzentration der Pharmaka übereinstimmte.

Um eine Vergleichsmöglichkeit zu haben, suchte ich einmal diejenigen Konzentrationen von Pantokain und Novokain, die, gemessen an der Abnahme der Hubhöhen, eine eben sichtbare Wirkung erkennen ließen und weiterhin diejenigen Konzentrationen von Pantokain und Novokain, die in derselben (kurz bemessenen) Frist zum Herzstillstand führten.

Mit Rücksicht auf die gerade am isolierten Herzen stark ausgeprägte, individuelle Reaktion (wie *Geßner* für Panthesin und Novokain zeigen konnte) wurden beide Pharmaka an jedem Herzen geprüft, und zwar so, daß zuerst Novokain und dann nach genügend langer Erholungszeit Pantokain, oder auch umgekehrt erst Pantokain und dann Novokain geprüft wurde. Die zweite Reihenfolge konnte bei Anwendung der stärkeren Konzentrationen aber nicht durchgeführt werden, da die Erholung nach Pantokain so zögernd und unvollkommen war, daß das Herz nicht wieder zu derselben Tätigkeit wie vor der Vergiftung zurückkehrte.

Abbildung 2



Erklärung zu Abbildung 2:

Herz von Rana temporaria, an der Straub'schen Kanüle, 5fache Vergrößerung; Zeit = 6 Sekunden.

a) 1 = Ringer, 2 = Novokain 1:5000;

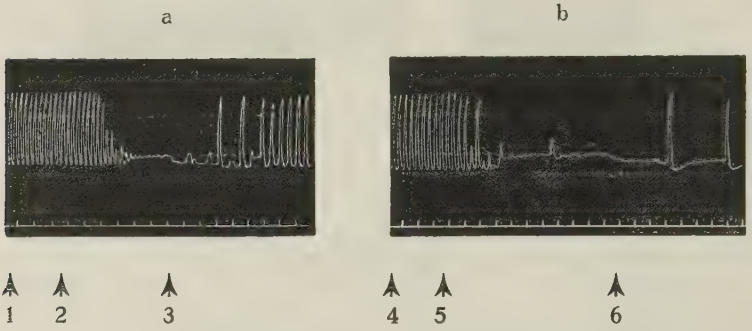
b) Fortsetzung von a) nach 6 Minuten (inzwischen mit Ringerlösung gespült).
3 = Ringer, 4 = Pantokain 1:100000, 5 = Ringer.

Aus der Abb. 2 geht hervor, daß Pantokain 1:100 000 bereits eine erhebliche Abnahme der Hubhöhen bewirkte und nach 9 Min. zu starker Unregelmäßigkeit der Herztätigkeit infolge Ueberleitungsstörungen führte, während Novokain 1:5000 nur eine noch eben sichtbare Abnahme der Hubhöhen, aber keine anderweitigen Störungen an demselben Herzen erzeugte. Gemessen an der Abnahme der Hubhöhen ist somit Pantokain am isolierten Temporarienherzen mindestens 20 mal wirksamer als Novokain.

Bei der Feststellung der innerhalb 3—4 Min. zum Stillstand des Herzens führenden Konzentrationen beider Pharmaka ergab sich, wie Abb. 3 (s. S 28) veranschaulicht, daß Pantokain 1:20 000 noch schneller zum Stillstand führte als Novokain 1:1 000 an demselben Herzen. Es er-

gab sich somit, daß, gemessen an den zum Stillstand führenden Konzentrationen, Pantokain ebenfalls mindestens 20 mal wirksamer ist als Novokain.

Abbildung 3



Erklärung zu Abbildung 3:

Herz von Rana temporaria, an der Straub'schen Kanüle, 5 fache Vergrößerung, Zeit = 6 Sekunden.

a) 1 = Ringer, 2 = Novokain 1:1000, 3 = Ringer,

b) Fortsetzung von a) nach 6 Minuten (inzwischen nochmals mit Ringerlösung gespült).
4 = Ringer, 5 = Pantokain 1:20000, 6 = Ringer.

Pantokain bewirkte an anderen Herzen bereits in Konzentrationen von 1:200 000 und 1:150 000 sichtbare Abnahme der Hubhöhen und Unregelmäßigkeit des Herzschlages. *Fußgänger und Schaumann* fanden am isolierten Froschherzen (leider ist nicht angegeben, ob Temporarien oder Eskulenten verwendet wurden) noch bei der Konzentration von 1:1 000 000 sichtbare Wirkung und sahen schon mit 1:200 000 diastolischen Stillstand auftreten. Nach Anwendung solch geringer Konzentrationen stellte auch ich, ebenso wie *Fußgänger und Schaumann* durch Ringerspülung volle Erholung fest. Bei Konzentrationen

zwischen 1 : 100000 und 1 : 30000 war aber die Erholung gegenüber vergleichbaren Konzentrationen von Novokain ganz erheblich verzögert und unvollkommen.

Selbst mehrfache Ringerspülungen genügten nicht, um das Herz zu normaler Tätigkeit zurückzubringen, wie dies beim Novokain bereits durch eine Ringerspülung zu bewirken ist. Wie der Novokainstillstand, so war auch der Pantokainstillstand durch Adrenalin aufzuheben; ferner wurden die Ueberleitungsstörungen einschließlich der Frequenzverminderung durch Adrenalin schnell beseitigt, und auch, allerdings nicht regelmäßig, durch Kampfer günstig beeinflußt.

Alles in allem läßt sich sagen, daß quantitativ Pantokain am Froschherzen mindestens 20 mal stärker wirkt als Novokain, und daß qualitativ Pantokain unverhältnismäßig stärker eingreifende und länger anhaltende Schädigungen am Herzen bedingt als Novokain.

---

7) Die Einwirkung von Pantokain und Novokain auf überlebende Einzelzellen

Als Einzelzellen benutzte ich zu diesen Versuchen die überlebenden roten Blutkörperchen in Gestalt von defibriniertem Rinderblut; in einzelnen Fällen wurde auch vergleichsweise Hammelblut benutzt. Nach Möglichkeit wurden die Versuche innerhalb 24 Stunden nach Gewinnung des Blutes ausgeführt, jedenfalls aber auch hier Pantokain und Novokain stets gleichzeitig und unter denselben Bedingungen mit demselben Blut geprüft.

Die roten Blutkörperchen eignen sich deswegen so vortrefflich zum Studium der Wirkung bestimmter Pharmaka auf Einzelzellen, weil sich vor allem zwei Veränänderungen leicht und quantitativ messen lassen: 1. Volum-

veränderungen der roten Blutkörperchen, die mittels des Haematokritverfahrens zu messen sind und die unter der Voraussetzung, daß die verwendete Ringerlösung isotonisch ist, eine spezifisch quellende oder schrumpfende Wirkung eines Pharmakon festzustellen gestatten; 2. die Haemolyse, die am Uebergang der Deckfarbe des Blutes in die durchsichtige Lackfarbe sich leicht zu erkennen gibt.

a) Haematokrit.

In Haematokritröhrchen wurde zu je 2 ccm Pantokain bezw. Novokain in isotonischer Ringerlösung mit einer, mit $^1/_{100}$ ccm-Einteilung versehenen, feinen Pipette je genau 0,08 ccm Blut (1—2 Tage altes defibriniertes Blut vom Rind) zugegeben und das Gemisch $^3/_4$ Stunde bei Zimmertemperatur (18° C.) stehen gelassen. Dann wurde in Zehnminutenperioden bis zur Volumkonstanz der Blutkörperchensäule zentrifugiert Der für Ringerlösung als Kontrolle gefundene Wert wurde gleich 100 gesetzt und die Werte für Pantokain und Novokain auf 100 bezogen. Da die Fehlergrenze dieser Methode ± 4% betrug, waren mit Sicherheit erst die Werte von mehr als 104 als Quellung und von weniger als 96 als Schrumpfung der Blutkörperchen zu bezeichnen.

Tabelle 6

Haematokritwerte für Pantokain- und Novokainlösungen

Pantokain			Novokain		
Pa. 1:2000	= 104.5	keine Haemolyse	Nov. 1:400	= 100	keine Spur v. Haemolyse
Pa. 1:1000	= 108.2		Nov. 1:200	= 100	
Pa. 1: 500	= 110.6		Nov. 1:100	= 104.8	
Pa. 1: 250	nicht ablesbar, da partielle Haemolyse		Nov. 1: 50	= 104.9	
Ringerkontrolle	= 100	——	Ringerkontrolle	= 100	

Pa. = Pantokain; Nov. = Novokain.

Aus der Tabelle 6 geht hervor, daß Pantokain wie Novokain (*Bernhard* und *Hesselmann*) eine spezifisch quellende Wirkung auf Erythrozyten ausübt, und zwar ist die quellende Wirkung von Pantokain 1:1000 erheblich stärker als die von Novokain 1:100, und noch größer ist der Unterschied zwischen Pantokain 1:500 und Novokain 1:50.

b) Haemolyse.

Da bei den Haematokritversuchen Pantokain 1:250 bereits bei Zimmertemperatur zur partiellen Haemolyse führte, erschien ein Vergleich der haemolytischen Wirksamkeit von Pantokain und Novokain sehr angebracht.

Im einzelnen führte ich die Haemolyseversuche so durch, daß ich zu 5 ccm Giftlösung (in Ringerlösung[1]), vergleichsweise wurde auch 0,9%ige Kochsalzlösung verwendet) je 0,05 ccm defibriniertes Rinderblut zusetzte, und bei 37° C. im Thermostaten die Zeit bis zum Eintritt etwaiger Haemolyse bestimmte.

Aus der Tabelle 7 (s. S. 32) ergibt sich, daß unter den angeführten Bedingungen die haemolytische Schwellenkonzentration von Pantokain zwischen 1:730 und 1:750, die von Novokain dagegen zwischen 1:15,4 und 1:14,3 ($6^1/_2$ bis 7%!) lag, daß somit, gemessen an der haemolytischen Wirksamkeit, Pantokain sich über 50 mal giftiger als Novokain erwies. Außerdem sei hervorgehoben, daß Pantokain in den höheren Konzentrationen schon in sehr kurzer Frist zur Haemolyse führte.

Fußgänger und Schaumann fanden bei Zimmertemperatur unter Verwendung von Hammelblut in 10%iger Aufschwemmung mit 0,9%iger Kochsalzlösung die haemolytische Schwellenkonzentration von Pantokain zwischen

[1]) Ringerlösung für Warmblüter mit 0,01% $NaHCO_3$

Tabelle 7

Haemolyseversuch bei 37° C.	
je 5 ccm Pantokain- bezw. Novokainlösung in Ringer mit $NaHCO_3$ + 0,05 ccm Rinderblut	
Pantokain	**Novokain**
1: 100 H + 1' 3"	1:14,3 H + 116'
1: 200 H + 6' 25"	1:15,4 H ○ 2 St.
1: 250 H + 10' 25"	1:16,6 H ○ 2 St.
1: 400 H + 17' 20"	
1: 500 H + 28' 32"	
1: 600 H + 55'	
1: 650 H + 57'	
1: 700 H + 65'	
1: 730 H + 110'	
1: 750 H ○ n. 48 St.	
1:1000 H ○ n. 48 St.	
H + = vollständ. Haemolyse; H ○ = keine Haemolyse St. = Stunden; ' = Minuten; " = Sekunden.	

1:600 und 1:400, die von Novokain höher als 1:10, woraus sich ein mindestens ebenso hoher Wirkungsfaktor Pantokain:Novokain wie oben angegeben errechnen läßt.

Die Ergebnisse der Haemolyseversuche gestatten, was besonders betont sei, keinen Schluß auf die etwaige haemolytische Wirksamkeit des Pantokains am Menschen, weder in dem einen noch in dem anderen Sinne; denn trotzdem die zur Infiltrations- und Leitungsanaesthesie verwendeten Pantokainkonzentrationen unterhalb der von mir in vitro gefundenen haemolytischen Schwellenkonzentrationen liegen, läßt sich eine etwaige haemolytische Wirksamkeit des Pantokains am Menschen nur durch die Erfahrung der Klinik ausschließen.

Meine Haemolyseversuche bringen aber andererseits die im Vergleich zum Novokain unverhältnismäßig hohe

(auch bei den Froschmuskeln ermittelte) Zellgiftigkeit des Pantokains zum Ausdruck.

---

8) Die lokalanaesthetische Wirksamkeit von Pantokain und Novokain.

Nachdem in den Abschnitten II 1—7 denjenigen pharmakologischen Wirkungen von Pantokain und Novokain Beachtung geschenkt wurde, die praktisch als unerwünschte oder schädliche Nebenwirkungen zu bezeichnen wären, soll nunmehr die Hauptwirkung, die lokalanaesthetische Wirksamkeit beider Pharmaka berücksichtigt werden.

a. Oberflächenanaesthesie (Hornhaut des Kaninchenauges)

Diese Untersuchungen führte ich an mehreren Kaninchen aus, indem ich je 3 Tropfen der betreffenden Pantokain- bezw. Novokainlösungen bei wagerechter Lage des Auges in den Bindehautsack brachte, das Ausfließen der Lösungen durch einminutenlanges Zuhalten der Lider verhinderte und dann mit einer Reizborste die Empfindlichkeit der Hornhaut prüfte. Durch vorheriges Abschneiden der Wimperhaare erreichte ich mit Sicherheit, daß der Lidreflex nur von der Cornea aus ausgelöst wurde. Jedes Kaninchen stellte ich nur einmal am Tage in den Versuch ein, und zwar wurde jeweils in das eine Auge Pantokain, in das andere Novokain gegeben, um beim Vergleich etwaige individuelle Reaktionsunterschiede möglichst auszuschließen. Gemessen wurde die Zeit bis zum Erlöschen des Cornealreflexes und von da bis zur Aufhebung der Anaesthesie.

Tabelle 8

Oberflächenanaesthesie an der Cornea des Kaninchenauges.			
Pantokain		Novokain	
Konzentration	Dauer der Anaesthesie	Konzentration	Dauer der Anaesthesie
1: 9500	14'	1: 33	12'
1:10000	10'	1: 50	6'
1:11000	14'	1: 57	5'
1:11000	16'	1: 66	keine Anaesthesie
1:11250	6'	1:100	keine Anaesthesie
1:11500	keine Anaesthesie		

Aus der Tab. 8 ergibt sich, daß Pantokain 1:11 250 eben noch volle Anaesthesie erzeugte, während von Novokain die entsprechende Konzentration 1:57 (= 1,75%) betrug, ein Wert, wie ihn auch *Nauheimer* gefunden hatte; danach ist hinsichtlich Oberflächenanaesthesie Pantokain 195 mal wirksamer als Novokain. Damit übertrifft Pantokain als Oberflächenanaesthetikum auch das Kokain, bleibt aber hinter dem Perkain erheblich zurück, das, wie *Nauheimer* zeigen konnte, 2000 mal wirksamer als Novokain und demnach 10 mal wirksamer als Pantokain ist und das bisher in seiner oberflächenanaesthesierenden Wirkung noch nicht übertroffen wurde.

Reizerscheinungen an der Hornhaut und der Bindehaut des Kaninchenauges konnten in keinem Falle nach Pantokainanwendung, selbst nach Einträufelung in der 1%igen Lösung, von mir beobachtet werden; auch *Fußgänger und Schaumann* geben an, daß selbst durch 2%ige Pantokainlösung keine Reizwirkung erzeugt wird, und in den klinischen Berichten über die Verwendung von Pantokain bis zu 2% am menschlichen Auge wird das Fehlen von Reizerscheinungen hervorgehoben.

Die Tatsache, daß das Pantokain an einem so empfindlichen Organ wie dem Auge keinerlei Reizerscheinungen hervorrief, daß dasselbe Pharmakon aber am Frosch vom Bauchlymphsack aus regelmäßig schwerste Entzündungserscheinungen mit Gewebszerstörungen erzeugte, ist sehr auffallend und steht im Gegensatz zu der Erfahrung, daß örtlich reizende Stoffe meistens an Warmblütern heftiger als an Kaltblütern zu wirken pflegen.

b) Quaddelversuche am Menschen.

Als Versuchsperson diente der Verfasser. Die Einspritzung der nach Art und Konzentration der Versuchsperson unbekannten Lösungen, sowie die Prüfung der Sensibilität (bei geschlossenen Augen der Versuchsperson) wurde von Herrn Privatdozent Dr. *Geßner* vorgenommen, Die Injektionen erfolgten stets an der Beugeseite des proximalen Teiles der enthaarten Unterarme und wurden mittels einer $^1/_2$ ccm-*Lieberg*-Spritze (s. S. 9) und sehr feiner Nadel[1]) intrakutan gesetzt Die Menge der eingespritzten Flüssigkeit betrug stets 0,05 ccm. Die Lösungen waren, da Ringer mit $NaHCO_3$ wegen der Notwendigkeit der Hitzesterilisation nicht verwendet werden konnte, mit bikarbonatfreier Ringerlösung angesetzt, in Ampullen gefüllt und durch 10 Minuten langes Kochen sterilisiert worden.

Durch Auswertung von bis zu einer halben Stunde lang gekochten Pantokainampullenlösungen am Kaninchenauge konnte festgestellt werden, daß innerhalb dieser Frist keine Wirkungsabnahme erfolgte.

---

[1]) Rekord-Chromstahl-Kanüle Nr. 20

Adrenalinzusatz wurde in keinem Falle verwendet, da die Wirkung der Lokalanaesthetika an sich geprüft werden sollte. Gleich nach Setzen der Quaddel begann die Sensibilitätsprüfung, die darauf beschränkt wurde, durch Nadelstiche die Schmerzempfindung und mittels einer feinen Reizborste die Berührungsempfindung zu prüfen. Bestimmt wurde die Zeit bis zum Eintritt der vollen Analgesie und Anaesthesie[1]), sowie die Zeit bis zur Wiederkehr der beiden Empfindungen (Anaesthesiedauer).

Da für die klinische Beurteilung der lokalanaesthetischen Wirksamkeit die Aufhebung der Schmerzempfindung das ausschlaggebende Moment darstellt, habe ich, der Forderung von *Wiedhopf* folgend, nur den Zustand voller Schmerzfreiheit = Analgesie als Anaesthesie in klinischem Sinne gewertet, und deshalb auch die Werte für die Aufhebung der Berührungsempfindung (Anaesthesie im engeren Sinne) nicht in die folgende Tabelle 9 (s. S. 37) aufgenommen.

Aus der Tabelle 9 ergibt sich, daß die Schwelle der lokalanaesthetischen Wirksamkeit im Quaddelversuch am Menschen für Pantokain bei 1:12000 = 0,083‰, für Novokain zwischen 1:750 (0,13%) und 1:1000 (0,1%) lag. Danach wäre Pantokain in dieser Beziehung höchstens 16mal wirksamer als Novokain.

Nimmt man die Werte für die Dauer der Anaesthesie als Vergleichsgrundlage und sucht zu den klinisch wichtigen Novokainkonzentrationen die passenden Pantokainkonzentrationen, so ergibt sich, daß bezüglich der Anaesthesiedauer Novokain 1:50 (2%) und Pantokain 1:1000 (1‰), ferner Novokain 1:66,6 (1,5%) und Pantokain 1:2000

[1]) Anaesthesie hier im engeren Sinne als Aufhebung der Berührungsempfindung.

Tabelle 9

Quaddelversuche am Menschen					
Pantokain			Novokain		
Konzentration	Zeit bis z. Analg.	Dauer der Analgesie	Konzentration	Zeit bis z. Analg.	Dauer der Analgesie
1:1000 = 1‰	sofort †)	27'	1:50 = 2%	sofort †)	24'
1:2000 = 0,5‰	»	24'	1:66,6 = 1,5%	»	22'
1:2500 = 0,4‰	»	16'	1:100 = 1%	»	16'
1:5000 = 0,2‰	»	11'	1:200 = 0,5%	»	16'
1:7500 = 0,13‰	»	9'	1:300 = 0,3%	»	15,5'
1:10000 = 0,1‰	»	10'	1:400 = 0,25%	»	15'
1:12000 = 0,083‰	»	6'	1:500 = 0,2%	»	6'
1:13000 = 0,076‰	nach 2' unvollst.	Hypalges. 4'	1:750 = 0,13%	»	3'
— —	— —	— —	1:1000 = 0,1%	sofort, unvollst.	Hypalges. 4,5'

Anmerkung: Zeiten in Minuten ('); †) sofort heißt: nach Beendigung der Einspritzung, etwa ½ Min.

(0,5‰), und endlich Novokain 1:100 (1%) und Pantokain 1:2500 (0,4‰) etwa gleichwertig wären, ein Befund, der sich mit den Ergebnissen der Quaddelversuche von *Wiedhopf* und den Untersuchungen von *Kiess* und *Ernst* ziemlich deckt. Ob sich allerdings die ohne Adrenalinzusatz gewonnenen Werte auf die klinische Anwendung beider Pharmaka übertragen lassen, ist mehr als fraglich, und läßt sich nur in der Praxis feststellen.

Die Tatsache, daß die herstellende Firma in ihren Prospekten[1]) zur Infiltrationsanaesthesie (Novokain hierbei

[1]) Therapeutische Berichte 1931 Nr. 1

meist 1%), die 1‰ige Pantokainlösung und zur Leitungsanaesthesie (Novokain hierbei meist 2%), die 2‰ige Pantokainlösung empfiehlt, scheint darauf zu deuten, daß man mit Sicherheit nur mit einer 10fach größeren lokalanaesthetischen Wirksamkeit als beim Novokain rechnen kann.

Was den Wirkungseintritt betrifft, so ließ sich bei den höheren (praktisch in Frage kommenden) Konzentrationen beider Pharmaka ein Unterschied nicht feststellen. Dagegen hatten wir den Eindruck, daß bei den schwächeren Konzentrationen von Pantokain die volle Analgesie etwas später als nach Einspritzung der entsprechenden Novokainkonzentrationen eintrat.

Die Aufhebung der Berührungsempfindung (Anaesthesie im engeren Sinne) erfolgte bei beiden Pharmaka in gleicher Weise: Stets kehrte die Empfindung für Berührungsreize deutlich früher wieder als die Schmerzempfindung.

Form und Farbe, sowie Härte der Quaddel war nach Pantokain und Novokain gleich. Reizerscheinungen wie Nachschmerz, Infiltration oder gar Haemolyse im Bereich der Quaddel und in ihrer näheren Umgebung, wurden nach Pantokain ebensowenig wie nach Novokain bemerkt; allerdings muß hier betont werden, daß von Pantokain stärkere Konzentrationen als 1:1000 nicht geprüft wurden.

---

9) Die Einwirkung von Pantokain auf die Blutgefäße; die Verträglichkeit mit Adrenalin.

Da die Gefäßwirkung der Lokalanaesthetika, insbesondere ihre Verträglichkeit mit Adrenalin von ausschlaggebender Bedeutung für die praktische Brauchbarkeit ist, untersuchte ich die Einwirkung von Pantokain auf isolierte

Warmblütergefäße, und zwar verwendete ich das von *O. B. Meyer* und von *v. Frey* angegebene Streifenpräparat der Kälberkarotis.

Je zwei 1 cm breite, stets benachbarte Gefäßstreifen wurden in einem von *O. Geßner* beschriebenen Apparat bei 37° C. in reichlich mit Sauerstoff durchperlter Ringerlösung[1]) suspendiert überlebend gehalten. Die Bewegung der Ringmuskulatur wurde mit 8facher Vergrößerung nach Vordehnung und mit Versuchsbelastung von 25 g aufgezeichnet. Die Pharmaka wurden in bestimmter Konzentration in die 20 ccm fassenden Badgefäße nach vorheriger Erwärmung auf 39—40° C. zugegeben, wodurch Abkühlungsreize vermieden wurden.

Zunächst untersuchte ich die Einwirkung von Pantokain allein auf das Gefäßstreifenpräparat und fand, daß Pantokain 1:10000 den Gefäßtonus nicht beeinflußte, daß aber Pantokain 1:1000 bereits eine mäßige, und Pantokain 1:100 eine erhebliche Kontraktion des Streifens bedingte, daß mithin Pantokain an der Kälberkarotis für sich allein gefäßverengernd wirkt.

Wurde Pantokain mit Adrenalin[2]) kombiniert, so ergab sich bei gleichzeitiger Zufuhr von Pantokain und Adrenalin in keinem Falle eine Abschwächung der Adrenalinwirkung; Pantokain 1:10000 und Pantokain 1:1000, zusammen mit Adrenain 1:100000 zugeführt, beeinflußten die Adrenalinwirkung nicht, während Pantokain

---

[1]) Ringerlösung ohne $NaHCO_3$, da gepufferte Ringerlösung, besonders aber Tyrodelösung bei Erwärmung auf 40° C. Trübung durch Ausfallen der Pantokainbase zeigten.

[2]) Verwendet wurde stets das synthetische Adrenalin: Solutio Suprarenini hydrochlorici 1:1000 (Höchst).

1:100 die Wirkung des gleichzeitig verabreichten Adrenalins 1:100 000 erheblich verstärkte.

Ließ ich aber Pantokain 1:1000 für sich allein einige Zeit (18 Min.) lang einwirken, und gab dann Adrenalin in solcher Menge zu, daß die Endkonzentration Adrenalin 1:100 000 enstand, so zeigte sich nun die Wirkung des Adrenalins sichtbar abgeschwächt, aber nicht in so hohem Grade wie dies nach *O. Großer* bei Panthesin der Fall war.

Ob die gefäßverengernde Wirkung des Pantokains beim Menschen in Betracht kommt, ist, da sie erst durch verhältnismäßig hohe Pantokainkonzentrationen erzeugt wird, wenigstens für die Infiltrations- und Leitungsanaesthesie fraglich, dagegen für die Oberflächenanaesthesie insbesondere am Auge möglich. Jedenfalls zeigten meine Versuche, was von klinischer Seite bereits erkannt wurde, daß das Pantokain sich ebenso gut mit Adrenalin paaren läßt wie Novokain.

---

10) Die Einwirkung von Pantokain auf die Pupille des Kalt- und Warmblüterauges.

Da bei einem auch zur Oberflächenanaesthesie empfohlenen Lokalanaesthetikum die etwaige Beeinflussung der Pupillenweite nicht gleichgültig ist, untersuchte ich die Einwirkung von Pantokain auf die Pupille des Kalt- und Warmblüterauges.

Als Kaltblüteraugen benutzte ich nach der Methode von *Ehrmann* die isolierten Bulbi von Rana temporaria, die in kleinen Schälchen auf Watte so gelagert waren, daß die Pupillen nach oben (dem Licht) zugekehrt und von der Versuchsflüssigkeit (Pantokain in Ringer mit $NaHCO_3$) eben bedeckt waren. Von jedem Augenpaar setzte ich das eine Auge in eine Pantokainlösung, das zweite zur Kon-

trolle in Ringer, und zwar erst nach maximaler Pupillenverengerung durch Sonnenbeleuchtung. Etwaige Pupillenerweiterung wurde dann durch Messung des Pupillenquerdurchmessers festgestellt.

Hierbei ergab sich, daß Pantokain 1:10000 die Froschpupille nicht beeinflußte, daß dagegen Pantokain 1:1000 eine geringe, eben meßbare Erweiterung, Pantokain 1:100 eine deutliche Pupillenerweiterung hervorrief.

Da sich eine Verengerung der Froschpupille am isolierten nicht durch Sonnenlicht miotisch gemachten Auge nicht zeigte, muß die nach parenteraler Zufuhr am Frosch von mir beobachtete starke Pupillenverengerung (s. S. 10) als zentral bedingt angesehen werden.

Während Pantokain 1:10000 und 1:1000 keine Reizwirkung am Froschauge bedingte, trat nach Einwirkung von Pantokain 1:100 eine milchweiße Trübung der Hornhaut (Verätzung?) auf; ein Befund, der zu der Reizwirkung 1%iger Pantokainlösungen im Bauchlymphsack des Frosches stimmt.

Am Warmblüterauge, und zwar sowohl am Kaninchen- wie am Katzenauge in situ, sah ich nach Einträufelung von Pantokainlösungen 1:100 (1%) und 1:50 (2%) keine Veränderung der Pupillenweite eintreten, auch fehlten hier Reizerscheinungen an der Hornhaut ganz, während am Katzenauge nach Einträufelung der hohen Konzentrationen (1 und 2%) eine mäßige, schnell abklingende Injektion der Bindehaut zu bemerken war.

III. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die vorliegenden vergleichend pharmakologischen Untersuchungen über Pantokain und Novokain gestatten folgendes zu sagen:

Pantokain zeichnet sich vor dem Novokain durch seine starke oberflächenanaesthetische Wirksamkeit aus, in der es auch das Kokain, in höherem Maße als seiner Giftigkeit entspricht, übertrifft. Allerdings wird das Pantokain in dieser Hinsicht vom Perkain noch erheblich übertroffen und es ist daher fraglich, ob das Pantokain sich als Oberflächenanaesthetikum durchsetzen wird.

Vergleicht man das Pantokain mit dem als Infiltrations- und Leitungsanaesthetikum nunmehr in 25jähriger Erfahrung erprobten Novokain, so steht der etwa 10 bis 20fach stärkeren lokalanaesthetischen Wirksamkeit eine Giftigkeit des Pantokains gegenüber, die für den Frosch und die Maus 10mal, für die Amphibienlarven 5—23mal, für das isolierte Froschherz, den Skeletmuskel des Frosches und die roten Blutkörperchen (Haemolyse) in noch stärkerem Maße die Giftigkeit des Novokains übertrifft.

Die höhere lokalanaesthetische Wirksamkeit des Pantokains wird also durch die entsprechend höhere Giftigkeit wettgemacht; außerdem kann die auch von anderen Autoren gefundene Verlängerung der Anaesthesiedauer bei Pantokain nicht als Vorteil gegenüber dem Novokain angesehen werden, weil die längere Wirkungsdauer, wie meine Versuche, besonders an den Amphibienlarven, den Nerven, den Muskeln und am Herzen zeigen, auch bei den toxischen Wirkungen des Pantokains zum Ausdruck kommt.

Offensichtliche Nachteile des Pantokains gegenüber dem Novokain, auch in praktischer Hinsicht, sind ferner die saure Reaktion der Pantokainlösungen, die besonders für die zahnärztliche Lokalanaesthesie ins Gewicht fallen dürfte, und die Alkaliempfindlichkeit des Pantokains, welche die

Herstellung hitzesterilisierbarer gepufferter und dadurch neutraler Pantokainlösungen verhindert.

Auf Grund meiner eigenen Untersuchungen und unter Auswertung der Ergebnisse anderer Autoren: *Fußgänger und Schaumann, Wiedhopf, Kiess, H. Schmidt, Ernst, Tobeck* u. a. scheint es mir nicht möglich, das Pantokain als dem Novokain gleichwertig oder gar überlegen anzusehen; vielmehr kann hier wohl erst durch langjährige klinische Erfahrung das Werturteil endgültig festgelegt werden.

IV. Zusammenfassung.

1. Das neue Lokalanaesthetikum Pantokain (I. G. Farbenindustrie) wurde experimentell pharmakologisch mit dem Novokain verglichen. Außerdem wurde den wichtigsten physikalisch-chemischen und chemischen Eigenschaften, der Gefäß- und Pupillenwirkung des Pantokains Beachtung geschenkt.

2. Pantokain, das salzsaure Salz des p-Butylaminobenzoesäure-β-dimethylaminodimethylesters, chemisch eine Nachbildung des Novokains, ist ein weißes, kristallines Pulver, das sich genügend, aber nicht so leicht wie Novokain, in Wasser und wässerigen Salzlösungen (physiologischer Kochsalzlösung, Ringer) löst. Die nicht gepufferten wässerigen Lösungen reagieren sauer: 1% = p_H 4,75, 1‰ = p_H 4,87. In gepufferter Ringerlösung ist zwar die saure Reaktion aufgehoben, jedoch sind gepufferte Pantokainlösungen praktisch nicht sterilisierbar, da bei Erhitzung die Lösungen durch Ausfallen der Pantokainbase getrübt werden.

3. Für den Frosch (Rana temporaria) ist bei parenteraler Zufuhr (Bauchlymphsack) Pantokain etwa 10 mal

giftiger als Novokain. Am Frosch verursachen 1 % ige Pantokainlösungen an der Injektionsstelle starke Entzündungserscheinungen mit nachfolgenden Gewebszerstörungen. Im übrigen treten nach Pantokain auf: Reflexsteigerung, beschleunigte Atmung, zentral bedingte Pupillenverengerung, später zentrale und Herzlähmung.

4. Für die weiße Maus ist bei subkutaner Injektion Pantokain 10 mal giftiger als Novokain. Die verwendete 0,2 % ige Pantokainlösung wird von der Maus reizlos vertragen. Im übrigen treten nach Pantokain folgende Vergiftungserscheinungen auf: Erregbarkeitssteigerung, Beschleunigung der Atmung, Ataxie, klonische Krämpfe, dann zentrale Lähmung, Abnahme der Herztätigkeit, Tod an Atemstillstand.

5. Für Amphibienlarven (Bufo vulgaris) ist Pantokain, gemessen an den tödlichen Schwellenkonzentrationen 5mal giftiger als Novokain; gemessen an den lähmenden Schwellenkonzentrationen 16 mal wirksamer als Novokain; gemessen an den eben wirksamen Schwellenkonzentrationen 23 mal giftiger als Novokain. Nach Einwirkung der lähmenden Schwellenkonzentrationen beider Pharmaka erfolgt die Erholung der Pantokaintiere wesentlich langsamer als bei den Novokaintieren. Als Vergiftungserscheinungen nach Pantokain zeigen sich bei den Larven: Ataxie, zentrale Lähmung und mit starker Pulsverlangsamung einhergehende Kreislauflähmung.

6. Am isolierten motorischen Nerven des Frosches (N. ischiadicus + M. gastrocnemius von Rana temporaria) ist Pantokain, gemessen an der lähmenden Schwellenkonzentration, 5½ mal wirksamer als Novokain. Der Wirkungseintritt erfolgt nach Pantokain nicht schneller,

die Erholung dagegen langsamer und unvollkommener als nach Novokain.

7. Am isolierten Skeletmuskel des Frosches (M. sartorius von Rana temporaria) ist Pantokain, gemessen an der lähmenden Schwellenkonzentration, über 30 mal giftiger als Novokain. Wirkungseintritt und Erholung wie am motorischen Nerven (s. unter Nr. 6)

8. Am isolierten Froschherzen von Rana temporaria ist Pantokain, gemessen sowohl an der eben sichtbaren Wirkung (Abnahme der Hubhöhen), als auch an der stillstandbedingenden Konzentration, mindestens 20 mal wirksamer als Novokain. Dieser quantitativ hohen Herzwirksamkeit entspricht eine qualitativ von der Novokainherzwirkung stark abweichende Herzgiftigkeit des Pantokains, die sich besonders in stark ausgeprägter Irregularität und einer im Vergleich zur Novokainvergiftung des Herzens erheblich verzögerten und unvollkommeneren Erholung zu erkennen gibt.

9. Pantokain bewirkt, gemessen mit dem Haematokritverfahren, in blutisotonischer Ringerlösung, wie Novokain eine spezifische Quellung der roten Blutkörperchen (Rinderblut). Diese quellende Wirkung ist stärker als die des Novokains in 10fach geringeren Konzentrationen.

10. Im Haemolyseversuch in vitro ist bei 37° C. unter Verwendung von defibriniertem Rinderblut und blutisotonischer Ringerlösung die haemolytische Wirksamkeit von Pantokain über 50 mal stärker als die des Novokains.

11. In der Oberflächenanaesthesie gemessen an der Hornhaut des Kaninchenauges, ist Pantokain 195 mal wirksamer als Novokain. Reizerscheinungen nach 1%-igem Pantokain wurden an der Hornhaut und an der

Bindehaut des Kaninchenauges nicht beobachtet, am Katzenauge trat nach Einträufelung von 2%igem Pantokain vorübergehende Reizung der Bindehaut ein.

12. In der Infiltrationsanaesthesie, gemessen an der anaesthetischen Schwellenkonzentration im Quaddelversuch am Menschen, ist Pantokain höchstens 16 mal wirksamer als Novokain. Beim Vergleich der Anaesthesie-Dauer entsprechen den gebräuchlichen Novokainkonzentrationen von 1:50 bezw. 1:66,6, bezw. 1:100 die Pantokainkonzentrationen von 1:1000, bezw. 1:2000, bezw. 1:2500. Reizerscheinungen wurden nach intrakutaner Pantokaineinspritzung nicht beobachtet, stärkere Konzentrationen als 1:1000 wurden allerdings nicht geprüft.

13. Am Warmblütergefäßstreifen (Karotis vom Kalb) bewirkt Pantokain 1:10000 keine Veränderung, Pantokain 1:1000 eine mäßige, Pantokain 1:100 eine erhebliche Kontraktion. Pantokain läßt sich mit Adrenalin paaren, in der Konzentration von 1:100 verstärkt Pantokain bei gleichzeitiger Zufuhr die Adrenalinwirkung. Nach vorheriger Anwendung von Pantokain 1:1000 (18 Min.) wird die nachfolgende Adrenalinwirkung sichtlich abgeschwächt.

14. An der Pupille des isolierten Froschauges bewirkt Pantokain 1:1000 eine geringe, Pantokain 1:100 eine deutliche Pupillenerweiterung: die letzte Konzentration führt außerdem zu einer milchweißen Trübung der Hornhaut. Am Warmblüterauge in situ (Kaninchen und Katze) bewirkt Pantokain, selbst in der Konzentration von 1:50, keine Veränderung der Pupillenweite.

Zum Schluß spreche ich Herrn Privat-Dozent Dr. med. Otto Geßner für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und für die wertvolle Unterstützung bei der Arbeit, sowie Herrn Prof. Dr. M. Baur für die Ueberlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut meinen aufrichtigen Dank aus.

Literatur

M. Ernst, Münchn. Med. Wochenschr. 1931, Nr. 1, S. 9

O. Geßner, Narkose und Anaesthesie, 1929, Heft 5, S. 129

O. Geßner, Habilitationsschrift 1926, Sitz. Ber. d. Ges. z. Beförderung d. ges. Naturwiss. z. Marburg 1926, Band 61, S. 138

O. Geßner, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1929, Band 142, S. 62

Geßner u. Nauheimer, Schmerz, Narkose, Anaesthesie, 1930, Heft 2, S. 44

C. Hirsch, Dtsch. Med. Wochenschr. 1931, Nr. 1

Fußgänger u. Schaumann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1931, Band 160, S. 53

Th. Kiess, Zentralbl. f. Chirurg., 1930, Nr. 50

J. Nauheimer, Inaug. Dissert., Marburg, 1929

R. Reible, Dtsch. Med. Wochenschr. 1931, Nr. 31, S. 1327

H. G. Runge u. H. Schmidt, Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilkunde, 1931, Band 128, Heft 3

F. J. Schlenkert, Inaug. Dissert. Marburg 1930

H. Schmidt, Der Chirurg, 1931, Heft 3

A. Tobeck, Med. Klinik 1931, Nr. 1, S. 19

O. Wiedhopf, Dtsch. Med. Wochenschr., 1931, Nr. 1

Lebenslauf

Am 6. Oktober 1906 wurde ich, Joseph Klenke, in Rösebeck, Krs. Warburg (Westf.), als Sohn des Landwirts Joseph Klenke und seiner Ehefrau Emilie, geb. Rose, geboren

Von Ostern 1913 bis Ostern 1920 besuchte ich die Volksschule meines Heimatortes, von Ostern 1920 bis Ostern 1922 die Rektoratschule in Borgentreich, anschließend das Gymnasium in Warburg, wo ich Ostern 1927 die Reifeprüfung bestand. Nach einem Semester Studium der Landwirtschaft an der Universität Halle studierte ich Zahnheilkunde, ein Semester in Halle, drei Semester in Würzburg, die letzten drei Semester in Marburg, wo ich am 11. 5. 1931 die zahnärztliche Prüfung bestand und die Approbation als Zahnarzt erhielt. — Im Sommer-Semester 1931 und in den Monaten August und September 1931 war ich im Pharmakologischen Institut mit den Untersuchungen zu der vorliegenden Arbeit beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren:

1. in Halle: Abderhalden, Heinroth, Hertz, Vorländer.
2. in Würzburg: Ackermann, Dimroth, Münch, Petersen, Wustrow.
3. in Marburg: Boeminghaus, Geßner, Gürber, Pfannenstiel, Ruete, Seidel, Versé.